

(51)

Int. Cl.:

C 07 d, 55/20

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 10/05

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

# Offenlegungsschrift 2226 474

Aktenzeichen: P 22 26 474.0

Anmeldetag: 31. Mai 1972

Offenlegungstag: 22. Februar 1973

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: 7. August 1971

(33)

Land: Japan

(31)

Aktenzeichen: 60067-71

(54)

Bezeichnung: Neuc S-Triazin-Derivate, deren Salze und Verfahren zu ihrer Herstellung

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Kakenyaku Kako K. K., Tokio

Vertreter gem. § 16 PatG: Louis, D., Dr.; Pöhlau, C., Dipl.-Phys.; Lohrentz, F., Dipl.-Ing.;  
Patentanwälte, 8500 Nürnberg und 8130 Starnberg

(72)

Als Erfinder benannt: Murai, Satoshi, Yōkaichi; Kanbayashi, Yoshinori, Ōtsu; Shiga;  
Nishida, Mitsuo, Shiga; Tomioka, Chikanori, Kyoto (Japan)

Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

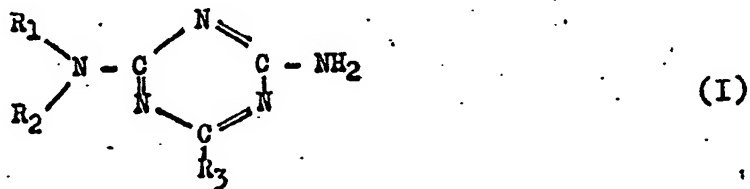
DT 2226 474

KAKENYAKU KAKO KABUSHIKI KAISHA

Tokyo, Japan.

Neue S-Triazin-Derivate, deren Salze und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft neue S-Triazin-Derivate mit der allgemeinen Formel (I)



in welcher bedeuten:

- $R_1$  : eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest,
- $R_2$  : ein Wasserstoffatom, eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest, der gleich mit oder verschieden von dem in  $R_1$  verwendeten Substituenten ist, oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einen Heterocyclus mit einem Stickstoffatom, an das sie ge-

309808/1313

bunden sind, bilden können, und

$R_3$  : ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Carboxyl-, eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest.

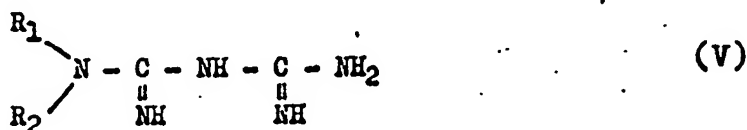
Die Erfindung schlägt auch Salze dieser Derivate vor und desgleichen ein Verfahren zur Herstellung dieser S-Triazin-Derivate oder deren Salze, das darin besteht, daß man ein substituiertes Dicyandiamid mit der folgenden allgemeinen Formel (II)



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  die gleiche, oben definierte Bedeutung besitzen, mit einem Nitril der folgenden allgemeinen Formel (III)



in welcher  $R_4$  eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest darstellt, in Gegenwart einer basischen Verbindung zur Reaktion bringt, oder das darin besteht, daß man ein Dicyandiamid mit einem primären oder sekundären Amin (IV) zu einem substituierten Diguanid mit der folgenden allgemeinen Formel (V)



umgesetzt, in welcher  $R_1$  und  $R_2$  die gleiche, oben definierte Bedeutung haben, und dann das substituierte Diguanid der Formel (V) mit einem Carbonyl-Derivat der folgenden allgemeinen Formel (VI)



in welcher  $R_4$  eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest bedeutet, und  $R_5$  ein Halogenatom (z.B. Chlor oder Brom), eine Amino-, Hydroxyl-, niedere Alkoxy-Gruppe mit einer Kette aus 1 bis 4 C-Atomen oder eine  $-OCOR_4$ -Gruppe (worin  $R_4$  die oben bezeichneten Gruppen bedeutet) darstellt, mit der Einschränkung, daß  $R_4$  ein Wasserstoffatom enthalten kann, wenn  $R_5$  die Amino-, Hydroxyl- oder die niedere Alkoxy-Gruppe ist, und eine Alkoxy-carbonyl-Gruppe aufweisen kann, wenn  $R_5$  die niedere Alkoxy-Gruppe bedeutet, in Gegenwart einer basischen Verbindung reagieren läßt, die gleich mit oder verschieden von jener ist, die im ersten, oben erwähnten Verfahren benutzt wird.

Es ist ferner selbstverständlich, daß während der Reaktion zur Herstellung der S-Triazin-Derivate oder deren Salze (I)  $R_4$  manchmal von einer Gruppe in eine andere Gruppe übergehen kann, zum Beispiel ändert sich  $R_4$  von der Alkoxy-carbonyl-Gruppe in die Carboxyl-Gruppe, wie in den folgenden Beispielen 29 und 30 beschrieben wird, und von der substituierten Alkyl-Gruppe in die Hydroxyl-Gruppe gemäß Beispiel 36.

Die Verbindung (I) gemäß der Erfindung kann in pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden und besitzt weitreichende Bioaktivität, z.B. bei Geflügel und Säugetieren, einschließlich

Menschen. Ihr Bioaktivität erhöht beträchtlich die Sekretion induzierten Corticoids im Hormon-System.

Darüber hinaus sind die Ausgangsmaterialien, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV), (V) und (VI), verhältnismäßig billig und in großen Mengen zugänglich; auch die Ausbeute des Verfahrens ist ausgezeichnet.

Beispiele geeigneter substituierter Dicyandiamide der Formel (II) sind: N-Methyldicyandiamid, N-(n-Butyl)-dicyandiamid, N-Isobutyldicyandiamid, N-(n-Dodecyl)-dicyandiamid, N-Vinyldicyandiamid, N-(n-Pentenyl)-dicyandiamid, N-Cyclohexyldicyandiamid, N-Cycloheptyldicyandiamid, N-(p-Bromophenyl)-dicyandiamid, N-(p-Fluorphenyl)-dicyandiamid, N-( $\alpha$ -Naphthyl)-dicyandiamid, N-( $\beta$ -Naphthyl)-dicyandiamid, N-(o-Methylbenzyl)-dicyandiamid, N-(p-Chlorphenyl)-dicyandiamid, N-Phenäthyl-dicyandiamid, N-(4-Pyridyl)-dicyandiamid, N-(5-Isochinolyl)-dicyandiamid, N-Äthyl-N-(n-butyl)-dicyandiamid, N-Äthyl-N-phenyl-dicyandiamid, N-Äthyl-N-(p-chlorphenyl)-dicyandiamid, N,N-Dimethyl-dicyandiamid, N,N-Diallyl-dicyandiamid, N-(2,5-Dichlorophenyl)-dicyandiamid, N-Methyl-N-(m-trifluoromethylphenyl)-dicyandiamid, N-(2,5-Diäthoxyphenyl)-dicyandiamid, N,N-Pentamethylen-dicyandiamid und N,N-(3-Oxapentamethylen)-dicyandiamid.

Beispiele geeigneter Nitrile der Formel (III), die im erstgenannten Verfahren gemäß der Erfindung verwendet werden können, sind: Acetonitril, Propionitril, n-Butyronitril, Isobutyronitril, Acryl-

nitril, Allylcyanid, Benzonitril, p-Methylbenzonitril, p-Chlorobenzonitril, m-Nitrobenzonitril,  $\alpha$ -Naphthylcyanid, Benzylcyanid, p-Isobutylbenzylcyanid, p-Isobutyl- $\alpha$ -methylbenzylcyanid, 3-Cyanopyridin, 4-Cyanopyridin.

Im erstgenannten Verfahren können anorganische oder organische Verbindungen, wie Alkalicarbonate, Alkalihydroxyde, Metallalkoholate, Alkaliamide, tertiäre Amine, quaternäre Ammonium-Salze oder dergleichen als die basische Verbindung verwendet werden, in deren Gegenwart die Reaktion zwischen dem substituierten Dicyandiamid der Formel (II) und dem Nitril der allgemeinen Formel (III) durchgeführt wird. Es ist möglich, daß die Reaktion in Abwesenheit eines Lösungsmittels abläuft; im allgemeinen jedoch führt man die Reaktion in Gegenwart eines Lösungsmittels durch. Als Lösungsmittel werden Kohlenwasserstoffe, Äther, Ketone, Alkohole und/oder andere organische Lösungsmittel angewandt, vorausgesetzt, daß das Lösungsmittel die Reaktion nicht beeinträchtigt; Methylcellosolve, Äthylcellosolve, Dioxan oder Butanol sind besonders zu empfehlen. Wird ferner das Nitril der allgemeinen Formel (III) im Überschuß eingesetzt, dann bedarf es für die Reaktion keines Lösungsmittels. Die Reaktion wird bei etwa 50 bis 200°C, vorzugsweise bei Rückfluß-Temperatur, vorgenommen. Die Reaktion benötigt zu ihrer Vervollständigung normaler Weise etwa 20 Minuten bis 24 Stunden; bei dieser Reaktionszeit können die S-Triazin-Derivate der Formel (I) in hohen Ausbeuten erhalten werden.

Im letztgenannten Verfahren kann ein Salz des substituierten Diguanyds der Formel (V) leicht durch Erhitzen eines Salzes eines primären oder sekundären Amins (IV), z.B. eines Hydrochlorids,

mit dem Dicyandiamid, entweder mit oder ohne Lösungsmittel, wie Wasser oder Alkohol, hergestellt werden. Das so gewonnene, substituierte Diguanid-Salz braucht notwendiger Weise nicht gereinigt zu werden; man kann es unmittelbar im letztgenannten Verfahren gemäß der Erfindung einsetzen. Wird die freie Verbindung benötigt, dann kann sie nach jeder üblichen Methode gewonnen werden.

Beispiele geeigneter substituierter Diguanide der Formel (V) sind: Phenyldiguanid, p-Tolyldiguanid, o-Tolyldiguanid, m-Tolyldiguanid, 2,4-Xylyldiguanid, p-Äthylphenyldiguanid, p-Chlorophenyldiguanid, p-Fluorophenyldiguanid, p-Bromophenyldiguanid, p-Jodophenyldiguanid, 2,5-Dichlorophenyldiguanid, o-Sulfhydrylphenyldiguanid, m-Trifluoromethylphenyldiguanid, 2,5-Diäthoxyphenyldiguanid, 2,5-Dimethoxyphenyldiguanid,  $\alpha$ -Naphthyldiguanid,  $\beta$ -Naphthyldiguanid, p-Nitrophenyldiguanid, Benzyldiguanid, Phenäthyldiguanid, p-Isopropylbenzyldiguanid, Methyldiguanid, Äthyldiguanid, n-Butyldiguanid, n-Hexyldiguanid, n-Dodecyldiguanid, n-Octadecyldiguanid, Cyclohexyldiguanid, Cyclopentyldiguanid, 5-Isochinolyldiguanid, 5-Chloro-8-isochinolyldiguanid, 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-isochinolyldiguanid, Vinyldiguanid, n-Pentanyldiguanid, Äthyl-n-butyldiguanid, Äthylphenyldiguanid, Dimethyldiguanid, N,N-Pentamethylendiguanid, N,N-(3-Oxapentamethylen)-diguanid.

Beispiele geeigneter Carbonyl-Derivate der Formel (VI), die im letztgenannten Verfahren gemäß der Erfindung verwendet werden können, sind: Carbonsäuren, wie Ameisensäure oder dergl., Carbonsäureester, wie Äthylformat, Äthylacetat, Äthylpropionat, Äthyl-

n-butytrat, Äthylisobutytrat, Methylbenzoat, Äthyltoluylat, Äthylchloroacetat, Äthylbromoacetat, Äthyl-p-isobutylphenylacetat, Äthyl-2-(p-isobutylphenyl)-propionat, Äthylloxalat, Äthyltrichloroacetat, Äthylnikotinat, Äthylisonikotinat; Methylcyclohexancarboxinat, Äthylcyclohexylacetat, Äthylpropeonat oder Alkylester solcher Säuren oder dergl., und Carbonsäureanhydride, wie Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid, n-Buttersäureanhydrid, Isobuttersäureanhydrid, n-Capronsäureanhydrid, Benzoesäureanhydrid, p-Isobutylphenylessigsäureanhydrid oder dergl..

Die Reaktion zwischen dem substituierten Diguanid der Formel (V) oder einem Salz davon und der Verbindung der allgemeinen Formel (VI) wird in Gegenwart der basischen Verbindung, wie Alkalicarbonaten, Alkalihydroxyden, Metallalkoholaten, Alkaliamiden, tertiären Aminen, quaternären Ammonium-Salzen oder dergl., vorgenommen. Die Reaktion kann in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Kohlenwasserstoffen, Äthern, Ketonen, Alkoholen, Wasser und/oder anderen organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, vorausgesetzt, daß das Lösungsmittel die Reaktion nicht beeinträchtigt. Anschließend wird die Reaktion nicht immer bei konstanter Temperatur gehalten, diese liegt aber vorzugsweise zwischen -5 und 150°C. Abhängig von der Größe des Ansatzes, den eingesetzten Reagentien, der Temperatur und anderen Bedingungen braucht die Reaktion zu ihren Vervollständigung normaler Weise etwa 20 Minuten bis 70 Stunden; bei dieser Reaktionszeit können die S-Triazin-Derivate der Formel (I) in großen Ausbeuten erhalten werden.

Das S-Triazin der Formel (I) findet Verwendung als freie Base oder

309808/1313



als Salz nach Umsetzung der freien Base mit einer Säure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Nikotinsäure, Weinsteinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Paminsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Salicylsäure, Benzoessäure oder Cyclohexansulfaminsäure oder anderen, pharmazeutisch verträglichen Säuren.

Den Erfolg dieser Erfindung zeigen die pharmazeutischen Ergebnisse.

Die Bedeutung von  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  in den Triazinen, die nach den folgenden Beispielen erzeugt werden sollen, und in anderen, nach gleichen Verfahren herzustellenden Triazinen ist in der Tabelle 1 aufgeführt; diese enthält ebenso die Schmelzpunkte und die mit den Zeichen M versehenen Code-Zahlen.

Tabelle 1

2226474

Produkt	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} -$	R <sub>3</sub>	Schmelzpunkt (°C)
K0626	n-butylamino	n-isobutylbenzyl	99.5-101
K0632	n-butylamino	3-pyridyl	144.5-145.5
K1302	anilino	methyl	178-179
K1304	anilino	n-propyl	155-156
K1313	anilino	phenyl	198-199
K1331	anilino	4-pyridyl	212.5-213.5
K1403	n-methylanilino	äthyl	196-198
K1431	n-methylanilino	4-pyridyl	193-194
K1601	n-methylanilino	hydroxyl	227
K1602	n-methylanilino	methyl	204-205
K1613	n-methylanilino	phenyl	156-158
K1631	n-methylanilino	4-pyridyl	200-201
K1632	n-methylanilino	3-pyridyl	200-201
K1701	n-fluoroanilino	hydroxyl	242-243
K1702	n-fluoroanilino	methyl	203-204
K1703	p-fluoroanilino	äthyl	160-161
K1704	n-fluoroanilino	n-propyl	137-138
K1705	n-fluoroanilino	isopropyl	148-149
K1804	n-chloroanilino	n-propyl	137-138
K1813	n-chloroanilino	phenyl	113-115
K1827	n-chloroanilino	n-isobutyl- α-methylbenzyl	179-182
K1832	n-chloroanilino	3-pyridyl	223-224
K2104	n-mercaptoanilino	n-propyl	164-166
K2106	n-mercaptoanilino	n-butyl	156
K2107	n-mercaptoanilino	n-pentyl	135
K2113	n-mercaptoanilino	phenyl	168-169

309808/1313

K2116	<u>o</u> -mercaptoanilino	<u>p</u> -tolyl	160
K2131	<u>o</u> -mercaptoanilino	4-pyridyl	139-141
K2201	<u>m</u> -trifluoromethylanilino	hydroxyl	206-207
K2205	<u>m</u> -trifluoromethylanilino	isopropyl	108-109
K2231	<u>m</u> -trifluoromethylanilino	4-pyridyl	229-230
K2252	<u>m</u> -trifluoromethylanilino	3-pyridyl	220-221
K2302	<u>p</u> -nitroanilino	methyl	>260
K2502	2,5-diethoxyanilino	methyl	178-180
K2504	2,5-diethoxyanilino	<u>n</u> -propyl	147-148
K2803	cyclohexylamino	ethyl	147-149
K2816	cyclohexylamino	<u>p</u> -tolyl	152-153.5
K2902	$\alpha$ -naphthylamino	methyl	185-187
K2903	$\alpha$ -naphthylamino	ethyl	209-210
K2931	$\alpha$ -naphthylamino	4-pyridyl	223
K3002	$\beta$ -naphthylamino	methyl	198-200
K3004	$\beta$ -naphthylamino	<u>n</u> -propyl	142-143
K3005	$\beta$ -naphthylamino	isopropyl	132-134
K3035	$\beta$ -naphthylamino	isobutyl	
K3402	morpholino	methyl	184-185
K5105	<u>N</u> -ethylanilino	ethyl	136
K5132	<u>N</u> -ethylanilino	3-pyridyl	185-186

Die nach den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Triazin-Derivate (I) wirken auf das Hormon-System ein, insbesondere des Zwischenhirns, der Hypophyse und der Nebenniere; sie erhöhen die Sekretion des intern induzierten Corticoids, besonders des

309808/1313.

Glucocorticoids, in beträchtlichem Umfang.

Die Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der numerischen Ermittlung d r LD<sub>50</sub>-Einheit, die an männlichen Mäusen gefunden wurde. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Toxizität sehr gering und die Anwendbarkeit über einen weiten Bereich medizinischer Behandlung möglich ist.

Tabelle 2

Produkt	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Anwendung	Produkt	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Anwendung
K1302	>3000	p.o.	M2231	>3000	p.o.
K1304	>5000	p.o.	M2232	>3000	p.o.
K1313	>5000	p.o.	M2502	>5000	p.o.
K1331	>4000	p.o.		>300	i.v.
K1431	2700	p.o.	M2504	>5000	p.o.
K1602	750	p.o.		>500	i.v.
K1613	>3000	p.o.	M2903	>5000	p.o.
K1702	1000	p.o.	M2931	>3000	p.o.
M1703	1000	p.o.	M3002	>5000	p.o.
K1704	2000	p.o.		300	i.v.
K1705	2000	p.o.	M3004	>5000	p.o.
K1804	1200	p.o.		>500	i.v.
M1832	>5000	p.o.	M3005	>5000	p.o.
K2104	100	i.v.		100	i.v.
M2205	>5000	p.o.			

p.o. = orale Anwendung

i.v. = intravenöse Anwendung

Die meisten Derivate (I) erhöhen die Sekretion intern induzier-  
ten Corticoids. Es wurde regelmäßig die Konzentration des Corti-  
costerons im Blut anschließend an die Verabreichung an männliche  
Ratten gemessen.

Das Ergebnis der Messung zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3

Corticosteron (µg/ml Blut-Plasma)						
Produkt	Dosis mg/kg	Menge				Total
		1 Stunde	3 Stunden	5 Stunden	5 Stunden	
		nach Verabreichung				
K1302	600	150	90	60	50	350
K1304	600	102	33	26	21	182
K1313	600	68	73	52	-	193
K1331	300	98	84	73	55	310
K1403	600	68	66	102	107	343
K1431	200	70	110	60	75	318
K1602	100	66	54	51	70	241
K1613	600	65	110	75	65	315
K1702	200	64	65	54	40	223
K1703	200	49	65	50	66	230
K1704	400	61	61	64	61	247
K1705	400	80	69	67	30	246
K1832	600	70	55	70	45	240
K2104	20	300	30	45	30	405
K2106	600	75	88	71	73	307
K2113	100	-	45	55	37	137
K2116	44	44	47	28	53	172
K2131	34	65	52	70	81	298
K2205	200	75	67	45	47	234
K2231	600	28	32	29	29	118
K2302	150	82	27	44	52	205
K2502	600	67	57	43	71	238
K3002	1000	71	68	72	73	284
K3004	1000	88	65	57	73	303
K3005	1000	85	56	36	62	236
K3035	400	-	60	72	27	158
Kontrolle	0	46	4	22	16	88

309808/1313

ACTH (Adrenocorticotrop-Hormon) und Corticoid bewirken ein Ansteigen des häpatischen Glycogens. Tabelle 4 zeigt das Maß der Regelung des häpatischen Glycogens, die sich einstellt, wenn die Derivate (I) an Ratten in der Dosis von 25 mg/kg bzw. 5 mg/kg gegeben werden.

Tabelle 4

Produkt	Dosis	Menge an häpatischem Glycogen (mg/kg Leber)	
		25 mg/kg	5 mg/kg
K1304		0.714±0.164	0.511±0.042
K1313		0.800±0.203	
K1403		0.747±0.257	0.537±0.652
K1613		2.017±0.455	0.526±0.055
K1703		1.705±0.401	1.468±0.958
K1704		1.011±0.458	1.234±0.569
K1705		1.583±0.541	0.524±0.621
K1804		3.436±1.140	0.530±0.014
K1832		1.931±0.548	0.700±0.385
K2104			5.007±1.226
K2116			1.608±0.834
K2205		1.771±0.478	0.559±0.052
K2231		1.072±0.163	1.381±0.422
K2232		1.682±0.555	1.049±0.517
K2903		1.612±0.273	0.506±0.715
K2931		1.118±0.294	1.327±0.295
K3002		1.692±0.355	0.601±0.075
K3005		2.011±0.415	0.503±0.082
K3035		1.042±0.232	0.767±0.084
Hydrocortison			1.728 0.341
Kontrolle		0.527±0.106	0.432±0.129

Tabelle 5 zeigt die Wirkung auf die Thymus-Drüse, die Nebenniere und die Milz nach oraler Verabreichung an Ratten.

Tabelle 5

Produkt	Dosis mg/kg	Organ Gewinn (%)		
		Thymus Drüse	Nebenniere Drüse	Milz
M1302	50	-3.6	17.6	10.1
	100	-13.4	2.6	-7.0
M1304	50	-19.6	24.2	-3.7
M1431	50	-2.6	79.5	-14.6
	100	-10.5	40.2	-13.8
M1632	50	-16.0	50.4	-12.4
	100	-35.9	100.0	-20.5
M1702	50	-23.8	37.3	10.4
	100	-22.0	38.6	6.1
M1704	50	-15.8	43.1	10.1
	100	-13.4	35.3	4.9
M1705	50	-3.9	28.1	41.0
	100	-11.9	34.6	18.0
M1832	50	-5.9	32.5	-32.6
	100	-7.2	53.8	-21.6
M2106	31	-3.9	64.1	-1.4
M2116	11	-8.8	35.0	-23.0
	22	2.0	47.9	-11.8
M2131	8	-15.0	28.2	-15.4
	16	4.6	87.2	-7.3
M3004	50	-9.2	34.6	12.2
Hydrocortison	50	-74.8	-39.7	24.1

Corticoid hat sehr starke antiinflammatorische Wirkungen. Die Verabreichung der Triazin-Derivate (I) führt zu einem Anstieg in der Sekretion intern induzierten Corticoids; eine antiinflammatorische Wirkung kann erwartet werden. Tabelle 6 zeigt das Ergebnis bei der oralen Verabreichung an Ratten.

309808/1313



Produkt	Dosis	Suppression %		
		Baumwoll-Kügelchen Granulom Prüfung		Carragenin induzierter Ödem-Test
		Naß-Gewicht	Trocken-Gew.	
M1313	100	16	44	36
	50	9	31	50
M1331	100	21	26	68
	50	53	20	19
M1403	100	-2	-28	20
	50	30	31	68
M1431	100	3	14	70
	50	25	29	28
M1602	75	11	46	57
	38	-1	33	25
M1702	100	-2	27	53
	50	13	13	46
M1704	100	28	37	74
	50	28	37	39
M1705	100	5	36	63
	50	18	8	55
M2104	20	18	27	66
	10	18	40	29
M2113	50	20	34	27
	25	39	54	43
M2116	22	37	44	11
	11	28	32	33
M2131	17	33	23	1
	9	21	17	1
M2302	75	6	39	22
	38	16	62	26
M3004	100	19	36	9
	50	26	45	6
M3005	100	2	34	30
	50	1	44	7
M3035	100	18	11	1
	50	14	30	1
Corticosteron	50			32
	10	21	25	
Hydrocortison	50	41	41	53
	10	44	48	

\* intravenöse Anwendung 309808 / 1313

BAD ORIGINAL

Die orale oder intravenöse Anwendung der Triazin-Derivate (I) an Ratten, Kaninchen und Hunden führt zu einer beträchtlichen Erhöhung der Menge an 17-OHCS im Blut und Urin im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Werden die Derivate zusammen mit einem Glucocorticoid verwendet, dann steigt ihr Hormon-Effekt beträchtlich an.

Aus den oben erwähnten pharmazeutischen Versuchen kann man schließen, daß die Verbindungen I gemäß der Erfindung die folgenden beiden Wirkungen haben:

- (1) Durch die Wirkung auf das System der Hypophyse und Nebenniere wird ein Anstieg in der Biosynthese des Hormons, besonders des Glucocorticoids, hervorgerufen.
- (2) Durch die Teilnahme an der Funktion des Hormons wird die Wirksamkeit des Hormons intensiviert.

ACTH und Corticoid besitzen eine Vielzahl physiologischer und pharmazeutischer Wirkungen und daher werden sie auf verschiedenen Gebieten für medizinische Zwecke verwendet; sie sind indessen nicht frei von manchen Nebenwirkungen. Der wichtigste Nachteil kontinuierlicher Verabreichung von Corticoid soll in einer Abnahme der Funktion der Nebennierenrinde und einem Mangel-Syndrom liegen.

ACTH hat die gleiche Wirkung wie im Falle der Verabreichung von Steroiden und eines seiner Vorteile besteht darin, daß die Funktion der Nebennierenrinde und die gut ausgeglichene Sekretion von Corticoid aus der Nebennierenrinde nicht vermindert wird. Seine schwerwiegenden Nachteile jedoch sind die, daß es ausschließlich

309808/1313

als Injektion verwendet werden kann, daß es sehr teuer ist und Schock-Todesfälle nicht ausbleiben. Daher ist seine klinische Anwendung ausserordentlich beschränkt.

Der Vorzug der neuen Verbindungen gemäß der Erfindung liegt in der Vermeidung der Nachteile des ACTH und Corticoids, während es gleichzeitig deren erwünschte Wirkungen besitzt.

Weil die Verbindungen die Sekretion intern induzierten Corticoids erhöhen, läßt sich von ihnen die gleiche Wirkung wie bei der Anwendung von ACTH und Corticoid bei den folgenden Krankheiten erwarten:

Nephrotisches Syndrom

Bronchial-Asthma

Chronischer Arthrorheumatismus

Rheumatisches Fieber

Chronische Häpathitis

Allergische Krankheiten

Bösartiges Lymphom

Spinitis

und vielen anderen Krankheiten, bei denen die Anwendung von Steroid-Mitteln angezeigt ist.

Die neuen Verbindungen (I) gemäß der Erfindung können in der Form jeder beliebigen medizinischen Zusammensetzung in Kombination mit anderen Arzneimitteln, je nach Lage des Falles, angewandt werden. Sie können oral oder anders genommen werden. Sie können in jeder pharmazeutisch möglichen Form, z.B. als Puder,

Kapsel, Pille, Granulat, Injektion oder Suppositorium gegeben werden.

Aus den oben gegebenen Resultaten läßt sich folgern, daß die Triazin-Derivate gemäß der Erfindung ein neues, wichtiges Austausch-Arzneimittel auf dem Gebiet der Nebennierenrinde-Steroid-Therapeutika darstellen.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele erläutert.

#### Beispiel 1

2-Amino-4-(N-äthylanilino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin.

18,8 g N-Äthyl-N-phenyldicyandiamid und 10,5 g 3-Cyanopyridin werden zu einer Lösung von 4 g Kaliumhydroxyd in 60 ml Cellosolve gegeben; die Mischung wird über 3 Stunden unter Rückfluß und Rühren gekocht. Die Lösung wird dann in etwa 500 ml heißes Wasser gegossen. Es fallen weiße Kristalle aus, die abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert werden. Ausbeute: 19,5 g 2-Amino-4-(N-äthylanilino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 185-186°C.

Elementar-Analyse für  $C_{16}H_{16}N_6$ :

Theorie:	C: 65,74%	H: 5,52%	N: 28,75%
Gefunden:	C: 65,53%	H: 5,60%	N: 29,00%

#### Beispiel 2

2-Amino-4-(N-äthylanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.

16,9 g N-Äthyl-N-phenyldicyandiamid und 6,6 g Propionitril werden zu einer Lösung von 3,2 g Kaliumhydroxyd in 40 ml Cellosolve

gegeben. Die Mischung wird unter Rühren 2,5 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dann in etwa 300 ml heißes Wasser gegossen. Die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 13,8 g 2-Amino-4-(N-äthylanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 136°C.

Elementar-Analyse für  $C_{13}H_{17}N_5$ :

Theorie: C: 64,18% H: 7,04% N: 28,78%

Gefunden: C: 64,49% H: 7,22% N: 28,76%

Das 2-Amino-4-(N-äthylanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin wird aus Chlorwasserstoffsäure umkristallisiert; man erhält das Mono-Hydrochlorid.

Elementar-Analyse für  $C_{13}H_{18}N_5Cl$ :

Theorie: C: 55,81% H: 6,49% N: 25,03% Cl: 12,76%

C: 56,07% H: 6,48% N: 24,99% Cl: 12,82%

### Beispiel 3

#### 2-Amino-4-(p-chloranilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin.

3,0 g N-(p-Chlorphenyl)-dicyandiamid und 1,6 g Benzonitril werden zu einer Lösung von 1,0 g Natriummethylat in 10 ml Äthylcellosolve gegeben; die Mischung wird unter Rühren 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann werden 3 ml Wasser zu dieser Lösung gegeben und die Mischung wird eine weitere Stunde am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird danach in 70 ml Wasser gegossen. Die weißen ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,4 g 2-Amino-4-(p-chloranilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 114-115°C.

Elementar-Analyse für  $C_{15}H_{12}N_5Cl$ :

Theorie: C: 60,51% H: 4,06% N: 23,52% Cl: 11,91%

Gefunden: C: 60,78% H: 4,13% N: 23,80% Cl: 11,85%

Tropft man 1 Äquivalent Methansulfonsäure in eine Dioxan-Lösung dieses 2-Amino-4-(p-chloranilino)-6-phenyl-1,3,5-triazins unter Rühren und Kühlen, dann erhält man das Methansulfonat.

Elementar-Analyse für  $C_{16}H_{16}N_5O_3ClS$ :

Theorie: C: 48,79% H: 4,09% N: 17,78%

Gefunden: C: 48,51% H: 4,26% N: 17,38%

#### Beispiel 4

##### 2-Amino-4-morpholino-6-methyl-1,3,5-triazin.

2,8 g N,N-(3-Oxapentamethylen)-dicyandiamid und 0,8 g Acetonitril werden zu einer Lösung von 0,8 g Kaliumhydroxyd in 15 ml Äthylcellosolve gegeben. Die Mischung wird unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird Wasser zu dieser Lösung gegossen und das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird abdestilliert und der Rückstand aus einem Gemisch von Acetonitril und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 2,3 g 2-Amino-4-morpholino-6-methyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 184-185°C.

Elementar-Analyse für  $C_8H_{13}N_5O$ :

Theorie: C: 49,22% H: 6,71% N: 35,87% O: 8,20%

Gefunden: C: 48,93% H: 6,31% N: 35,89% O: 7,88%

#### Beispiel 5

##### 2-Amino-4-(p-chloranilino)-6-methyl-1,3,5-triazin.

2,0 g N-(p-Chlorophenyl)-dicyandiamid, 20 ml Acetonitril und 1,5 g Kaliumhydroxyd werden unter Rühren erhitzt. Das Kaliumhydroxyd löst sich in diesem Falle allmählich in der Mischung. Nach Kochen

am Rückfluß über 5 Stunden wird die Lösung in heißes Wasser gegossen; die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,3 g 2-Amino-4-(p-chloranilino)-6-methyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 196-197°C.

Elementar-Analyse für  $C_{10}H_{10}N_5Cl$ :

Theorie: C: 50,96% H: 4,28% N: 29,72% Cl: 15,04%

Gefunden: C: 50,71% H: 4,09% N: 30,10% Cl: 14,85%

Setzt man Äthanol mit 1 Äquivalent Chlorwasserstoffsäure zu einer äthanolischen Lösung dieses 2-Amino-4-(p-chloranilino)-6-methyl-1,3,5-triazins, dann erhält man das Mono-Hydrochlorid. Verwendet man in gleicher Weise 1 Äquivalent Acetylsalicylsäure, erhält man das Mono-Acetylsalicylsäure-Additions-Salz.

#### Beispiel 6

#### 2-Amino-4-(β-naphthylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

21 g N-(β-Naphthyl)-dicyandiamid und 17,3 g 4-Isobutylphenylacetonitril werden zu einer Lösung von 4 g Natriumhydroxyd in 70 ml Dioxan gegeben und die Mischung wird unter Rühren 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung in etwa 250 ml heißes Wasser gegossen; die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert und aus einer gemischten Lösung von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 30,2 g 2-Amino-4-(β-naphthylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 178-179°C.

Elementaranalyse für  $C_{24}H_{25}N_5$ :

Theorie: C: 75,17% H: 6,57% N: 18,26%

Gefunden: C: 74,96% H: 6,44% N: 18,07%

Beispiel 72-Amino-4-(n-butylamino)-6-(pyridyl)-1,3,5-triazin.

25,2 g N-n-Butyldicyandiamid und 18,8 g 3-Cyanopyridin werden zu einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 100 ml Äthylcellosolve gegeben und die Mischung wird unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dann in etwa 500 ml heißes Wasser gegossen und die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 28,6 g 2-Amino-4-(n-butylamino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5 triazin . Schmelzpunkt: 144,5 - 145,5°C.

Elementaranalyse für  $C_{12}H_{16}N_6$ :

Theorie:	C: 59,00%	H: 6,60%	N: 34,40%
Gefunden:	C: 58,84%	H: 6,62%	N: 34,75%

Beispiel 82-Amino-4-cyclohexylamino-6-(p-tolyl)-1,3,5-triazin.

33,0 g N-Cyclohexyldicyandiamid und 23,4 g p-Methylbenzonitril werden zu einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 100 ml Methylcellosolve gegeben und die Mischung wird unter Rühren 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dann in etwa 500 ml heißes Wasser gegossen und die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 40 g 2-Amino-4-cyclohexylamino-6-(p-tolyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 152-153,5°C.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{21}N_5$ :

Theorie:	C: 67,82%	H: 7,47%	N: 24,71%
Gefunden:	C: 68,00%	H: 7,44%	N: 24,85%



Beispiel 9

2-Amino-4-(p-bromanilino)-6-vinyl-1,3,5-triazin.

4,3 g N-(p-Bromophenyl)-dicyandiamid und 1,0 g Acrylnitril werden zu einer Lösung von 0,8 g Kaliumhydroxyd in 20 ml Äthylcellosolve gegeben und die Mischung wird unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird Wasser zu dieser Lösung gegeben und das Gemisch wird danach mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird abdestilliert und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute: 2,7 g 2-Amino-4-(p-bromoanilino)-6-vinyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 122-124°C.

Elementaranalyse für  $C_{11}H_{10}N_5Br$ :

Theorie: C: 45,23% H: 3,45% N: 23,97%

Gefunden: C: 45,20% H: 3,69% N: 23,82%

Beispiel 10

2-Amino-4-(p-fluoranilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazin.

33,8 g N-(p-Fluorophenyl)-dicyandiamid und 13,1 g n-Butyronitril werden zu einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 100 ml Äthylcellosolve gegeben und das Gemisch wird unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird dann in etwa 500 ml heißes Wasser gegossen und die weißen ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einer gemischten Lösung von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 27,6 g 2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 137-138°C.

Elementaranalyse für  $C_{12}H_{14}N_5F$ :

Theorie: C: 58,29% H: 5,71% N: 28,32% F: 7,68%

Gefunden: C: 57,94% H: 5,99% N: 28,17% F: 7,41%

2226474

Beispiel 11

2-Amino-4-(p-chloranilino)-1,3,5-triazin.

17 g p-Chloranilin-Hydrochlorid und 8,4 g Dicyandiamid werden in 40 ml Wasser gelöst und die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung abgekühlt und das ausgefallene p-Chlorophenyldiguanid-Hydrochlorid wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

12,3 g dieses p-Chlorophenyldiguanid-Hydrochlorids werden in heißem Wasser gelöst und 7 g Natriumformiat werden der Lösung zugesetzt. Es wird zur Trockene abgedampft, der feste Rückstand wird durch Zugabe von 60 ml Ameisensäure (99-100%) aufgelöst und das Gemisch wird danach 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Hälfte der Ameisensäure abdestilliert, 50 ml Wasser werden zugesetzt, die Lösung wird abgekühlt und durch Zugabe von Natriumhydroxyd alkalisch gemacht. Die weißen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 8,8 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 255-256°C.

Elementaranalyse für  $C_9H_8N_5Cl$ :

Theorie: C: 48,77% H: 3,64% N: 31,60%

Gefunden: C: 49,00% H: 3,47% N: 31,57%

Das 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-1,3,5-triazin wird aus Chlorwasserstoffsäure umkristallisiert; man erhält das Hydrochlorid mit dem Schmelzpunkt von 279-280°C.

Beispiel 12

2-Amino-4-(p-methyl-anilino)-1,3,5-triazin.

17 g p-Methylanilin-Hydrochlorid und 8,4 g Dicyandiamid werden in 40 ml Wasser gelöst und die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung abgekühlt und das ausgefallene p-Methylphenyldiguanid-Hydrochlorid wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

BAD ORIGINAL

2226474

in 400 ml Wasser gelöst und die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Die Lösung wird danach abgekühlt, das ausgefallene  $\alpha$ -Naphthyldiguanid-Hydrochlorid abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

13,2 g dieses  $\alpha$ -Naphthyldiguanid-Hydrochlorids werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben und das Gemisch wird gerührt. Danach werden 3,7 g Äthylformiat der Lösung zugesetzt und die Lösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach Ablauf dieser Zeit wird Wasser zugegeben, die Lösung gekühlt und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 8,5 g 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 248-249°C.

Elementaranalyse für  $C_{13}H_{11}N_5$ :

Theorie: C: 65,81% H: 4,67% N: 29,52%

Gefunden: C: 65,90% H: 4,66% N: 29,31%

Das 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-1,3,5-triazin wird aus Chlorwasserstoffsäure umkristallisiert; man erhält das Mono-Hydrochlorid.

Elementaranalyse für  $C_{13}H_{12}N_5Cl$ :

Theorie: C: 57,04% H: 4,42% N: 25,59% Cl: 12,95%

Gefunden: C: 57,31% H: 4,35% N: 25,57% Cl: 12,78%

### Beispiel 13

#### 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin.

13,2 g  $\alpha$ -Naphthyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben und das Gemisch wird gerührt. Danach werden 4,4 g Äthylacetat zugesetzt und die Lösung wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach

2226474

Ablauf dieser Zeit wird Wasser zugesetzt, die Lösung wird gekühlt und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert.  
Ausbeute: 8,8 g 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin.  
Schmelzpunkt: 185-186°C.

Elementaranalyse für  $C_{14}H_{13}N_5$ :

Theorie: C: 66,92% H: 5,21% N: 27,87%

Gefunden: C: 66,90% H: 4,98% N: 27,99%

Das 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin wird aus Chlorwasserstoffsäure umkristallisiert; man erhält das Mono-Hydrochlorid.

Elementaranalyse für  $C_{14}H_{14}N_5Cl$ :

Theorie: C: 58,44% H: 4,90% N: 24,34% Cl: 12,32%

Gefunden: C: 58,61% H: 4,77% N: 24,30% Cl: 12,20%

#### Beispiel 14

#### 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 25 ml Methanol wird in eine Lösung von 13,2 g  $\alpha$ -Naphthyldiguanid-Hydrochlorid in 50 ml Methanol bei Raumtemperatur gegossen. Dann werden 5,1 g Äthylpropionat zugesetzt und die Lösung wird unter Rühren 72 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Nach Ablauf dieser Zeit wird Wasser zugesetzt, die Lösung gekühlt und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 9,7 g 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-äthyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 209-210°C.

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{15}N_5$ :

309808/1313

2226474

Theorie:	C: 67,90%	H: 5,70%	N: 26,40%
Gefunden:	C: 68,14%	H: 5,77%	N: 26,29%

#### Beispiel 15

##### 2-Amino-4-( $\beta$ -naphthylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 2,5 g metallischen Natriums in 25 ml Methanol wird in eine Lösung von 13,2 g  $\beta$ -Naphthyldiguanid-Hydrochlorid in 50 ml Methanol bei Raumtemperatur gegossen. Dann werden 6,8 g Methylbenzoat zugesetzt und das Gemisch wird 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Man läßt 24 Stunden stehen, gibt so lange Wasser zu, als kein Niederschlag ausfällt, und läßt weitere 24 Stunden stehen. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 9,5 g 2-Amino-4-( $\beta$ -naphthylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 164-165°C.

Elementaranalyse für  $C_{19}H_{15}N_5$ :

Theorie:	C: 72,83%	H: 4,83%	N: 22,35%
Gefunden:	C: 72,59%	H: 4,82%	N: 22,37%

Gibt man Äthanol mit 1 Äquivalent Chlorwasserstoffsäure zu einer äthanolischen Lösung dieses 2-Amino-4-( $\beta$ -naphthylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazins, dann erhält man das Mono-Hydrochlorid. Verwendet man auf die gleiche Weise 1 Äquivalent Acetylsalicylsäure, dann fällt das Mono-Acetylsalicylsäure-Additions-Salz an.

#### Beispiel 16

##### 2-Amino-4-( $\beta$ -naphthylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 25 ml Methanol wird in eine Lösung von 13,2 g  $\beta$ -Naphthyldiguanid-Hydrochlorid in 50 ml Methanol bei Raumtemperatur gegossen. Dann werden 11,0 g Äthyl-p-isobutylphenylacetat dieser Lösung zugesetzt, das Gemisch

309808 / 1313

2226474

wird gerührt und 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann fügt man so lange Wasser zu, als kein Niederschlag sich bildet, und läßt weitere 24 Stunden stehen. Den Niederschlag filtriert man ab und kristallisiert aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser um. Ausbeute: 14,5 g 2-Amino-4-( $\beta$ -naphthylamino)-6-p-isobutylbenzyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 178-179°C.

Elementaranalyse für  $C_{24}H_{25}N_5$ :

Theorie:	C: 75,17%	H: 6,57%	N: 18,26%
Gefunden:	C: 75,18%	H: 6,86%	N: 18,10%

#### Beispiel 17

2-Amino-4-(m-trifluoromethylanilino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

25,0 g m-Aminobenzotrifluorid und 13 g Dicyandiamid werden in 62 ml 10-prozentiger Chlorwasserstoffsäure gelöst. Die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird das ausgefallene m-Trifluoromethylphenyldiguanid-Hydrochlorid abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

14,1 g dieses m-Trifluoromethylphenyldiguanid-Hydrochlorids werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol zugegeben und die Mischung wird gerührt. Danach werden 11,0 g Äthyl-p-isobutylphenylacetat der Lösung zugesetzt; diese wird 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wird das doppelte Volumen der Reaktionslösung an Wasser zugegeben; diese läßt man abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 11,6 g 2-Amino-4-(m-trifluoromethylanilino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

309808/1313

2226474

Elementaranalyse für  $C_{21}H_{22}N_5F_3$ :

Theorie: C: 62,83% H: 5,52% N: 17,45%

Gefunden: C: 62,71% H: 5,50% N: 17,39%

#### Beispiel 18

2-Amino-4-(m-trifluoromethylanilino)-6-(4-pyridyl)-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 22 ml Methanol wird in eine Lösung von 14,1 g m-Trifluoromethylphenyldiguanid-Hydrochlorid in 50 ml Methanol gegossen. Dann werden 7,6 g Äthylisonikotinat der Lösung zugesetzt und das Gemisch wird 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 200 ml Wasser bleibt die Lösung weitere 24 Stunden stehen. Die Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 10,9 g 2-Amino-4-(m-trifluoromethylanilino)-6-(4-pyridyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 229-230°C.

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{11}N_6F_3$ :

Theorie: C: 54,22% H: 3,34% N: 25,29%

Gefunden: C: 54,32% H: 3,11% N: 25,29%

#### Beispiel 19

2-Amino-4-(5-isochinolylamino)-1,3,5-triazin.

34 g Dicyandiamid und 36 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure werden zu einer Lösung von 58 g 5-Aminoisochinolin in 160 ml Isopropanol gegeben; das Gemisch wird 1,5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung fällt 5-Isochinolindiguanid-Dihydrochlorid aus, das abfiltriert, mit wenig Äthanol gewaschen und getrocknet wird.

309808/1313

2226474

3,8 g dieses 5-Isochinolindiguand-Dihydrochlorids werden einer Lösung von 0,58 g metallischen Natriums in 25 ml absolutem Methanol zugesetzt. Dann werden 0,95 g Äthylformiat zugegeben und das Gemisch wird gerührt. Man läßt bei Raumtemperatur 48 Stunden stehen, gibt Wasser hinzu und läßt weitere 24 Stunden stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 1,7 g 2-Amino-4-(5-isochinolylamino)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 259-260°C.

Elementaranalyse für  $C_{12}H_{10}N_6$ :

Theorie:	C: 60,50%	H: 4,23%	N: 35,27%
Gefunden:	C: 60,72%	H: 4,20%	N: 35,03%

#### Beispiel 20

2-Amino-4-(5-chloro-8-isochinolylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

4,2 g 5-Chloro-8-isochinolylidiguand-Dihydrochlorid werden zu einer Lösung von 0,58 g metallischen Natriums in 25 ml absolutem Methanol gegeben und mit 2,75 g Äthyl-p-isobutylphenylacetat versetzt. Die Mischung wird gerührt und 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Nach Ablauf dieser Zeit wird Wasser zugegeben und die Lösung weitere 24 Stunden stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 4,1 g 2-Amino-4-(5-chloro-8-isochinolylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 126-127°C.

Elementaranalyse für  $C_{23}H_{23}N_6Cl$ :

309808/1313



2226474

Theorie:	C: 65,94%	H: 5,53%	N: 20,06%	Cl: 8,46%
Gefunden:	C: 65,84%	H: 5,78%	N: 20,07%	Cl: 8,16%

#### Beispiel 21

##### 2-Amino-4-anilino-6-(p-tolyl)-1,3,5-triazin.

10,7 g Phenyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. 8,2 g Äthyl-p-toluylat werden zugesetzt und das Gemisch wird gerührt. Dann läßt man das Gemisch 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen, versetzt mit Wasser und läßt das Gemisch abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 11,0 g 2-Amino-4-anilino-(p-tolyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 199-200°C.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{15}N_5$ :

Theorie:	C: 69,29%	H: 5,45%	N: 25,25%
Gefunden:	C: 69,30%	H: 5,55%	N: 25,27%

#### Beispiel 22

##### 2-Amino-4-(p-toluidino)-6-(4-pyridyl)-1,3,5-triazin.

11,4 g p-Tolyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. Dann werden 7,6 g Äthylisonikotinat zugesetzt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt das Gemisch bei Raumtemperatur 48 Stunden stehen, versetzt mit Wasser und läßt das Gemisch abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 10,0 g 2-Amino-4-(p-toluidino)-6-(4-pyridyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 236-237°C.

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{14}N_6$ :

309808/1313

2226474

Theorie:	C: 64,73%	H: 5,07%	N: 30,20%
Gefunden:	C: 65,00%	H: 4,85%	N: 30,17%

Beispiel 23

2-Amino-4-(o-toluidino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin.

11,4 g o-Tolyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. Dann werden 11,7 g Äthyl-2-(p-isobutylphenyl)-propionat zugesetzt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt das Gemisch bei Raumtemperatur 72 Stunden stehen, fügt Wasser hinzu und läßt die Mischung abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 14,3 g 2-Amino-4-(o-toluidino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 132-134°C.

Elementaranalyse für  $C_{22}H_{27}N_5$ :

Theorie:	C: 73,10%	H: 7,53%	N: 19,37%
Gefunden:	C: 73,03%	H: 7,48%	N: 19,57%

Beispiel 24

2-Amino-4-(m-toluidino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin.

11,4 g m-Tolyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. Dann werden 7,6 g Äthylnikotinat zugesetzt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt das Gemisch 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gibt Wasser zu und läßt die Mischung abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 10,9 g 2-Amino-4-(m-toluidino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-

309808/1313

2226474

triazin. Schmelzpunkt: 216-218°C.

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{14}N_6$ :

Theorie: C: 64,73% H: 5,07% N: 30,20%

Gefunden: C: 64,70% H: 5,27% N: 30,15%

### Beispiel 25

#### 2-Amino-4-cyclohexylamino-6-äthyl-1,3,5-triazin.

34,5 g Cyclohexylamin-Hydrochlorid und 21,5 g Dicyandiamid werden zusammen gleichmäßig vermahlen. Das Gemisch wird auf einem Ölbad bei 150-160°C geschmolzen und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird es abgekühlt, in heißem Methanol gelöst und die Lösung wird wieder abgekühlt. Dabei fällt Cyclohexyldiguanid-Hydrochlorid aus.

11,0 g dieses Cyclohexyldiguanid-Hydrochlorids werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 40 ml Methanol gegeben. Dann werden 5,2 g Äthylpropionat zugesetzt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gibt das doppelte Volumen der Reaktionslösung an Wasser hinzu und fällt so weiße Kristalle. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 8,4 g 2-Amino-4-cyclohexylamino-6-äthyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 147-149°C.

Elementaranalyse für  $C_{11}H_{18}N_5$ :

Theorie: C: 59,97% H: 8,24% N: 31,79%

Gefunden: C: 60,28% H: 8,21% N: 31,81%

309808/1313

2226474

Beispiel 26

2-Amino-4-cyclohexylamino-6-(p-tolyl)-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 22 ml Methanol wird zu einer Lösung von 11,0 g Cyclohexyldiguanid-Hydrochlorid in 40 ml Methanol gegeben. Dann werden 8,2 g Äthyl-p-toluylat zu dieser Lösung zugesetzt und es wird anschließend gerührt. Man läßt die Mischung bei Raumtemperatur 72 Stunden stehen, fügt Wasser in der doppelten Menge der Reaktionslösung hinzu und fällt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 8,2 g 2-Amino-4-cyclohexylamino-6-(p-tolyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 152,5-153,5°C.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{21}N_5$ :

Theorie:	C: 67,82%	H: 7,47%	N: 24,71%
Gefunden:	C: 67,86%	H: 6,89%	N: 25,09%

Beispiel 27

2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.

80,5 g p-Fluoroanilin und 61,2 g Dicyandiamid werden in 290 ml 10-prozentiger Chlorwasserstoffsäure gelöst; die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen fällt p-Fluorophenyldiguanid-Hydrochlorid aus, das abfiltriert und getrocknet wird. 11,5 g dieses p-Fluorophenyldiguanid-Hydrochlorids werden zu einer Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. Dann werden 5,2 g Äthylpropionat hinzugesetzt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt die Mischung 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen, fügt Wasser in der doppelten Menge der Reaktionslösung zu und läßt die Mischung abkühlen. Die ausgefallenen

309808/1313

2226474

Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8,3 g 2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.

Schmelzpunkt: 160-161°C.

Elementaranalyse für  $C_{11}H_{12}N_5F$ :

Theorie: C: 56,64% H: 5,19% N: 30,03%

Gefunden: C: 56,49% H: 4,96% N: 30,00%

#### Beispiel 28

##### 2-Amino-4-(p-iodoanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin.

17,0 g p-Jodophenyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. Dann werden 4,4 g Äthylacetat zugesetzt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt die Mischung 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen, setzt Wasser in der doppelten Menge der Reaktionslösung hinzu und läßt das Gemisch abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 8,5 g 2-Amino-4-(p-jodoanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 219-220°C.

Elementaranalyse für  $C_{10}H_{10}N_5J$ :

Theorie: C: 36,72% H: 3,08% N: 21,41%

Gefunden: C: 36,98% H: 3,40% N: 21,40%

#### Beispiel 29

##### 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-carboxyl-1,3,5-triazin.

12,4 g p-Chlorphenyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben; die Mischung wird auf eine Temperatur von 0-5°C gekühlt. Dann werden

301808/1313

2226474

7,3 g Äthyloxalat hinzugesetzt; die Mischung wird gerührt und bei Raumtemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Ausbeute: 8,8 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-carboxyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 210°C.

Elementaranalyse für  $C_{10}H_8O_2N_5Cl$ :

Theorie:	C: 45,21%	H: 3,04%	O: 12,04%	N: 26,36%
Gefunden:	C: 44,93%	H: 3,21%	O: 11,82%	N: 26,58%

### Beispiel 30

#### 2-Amino-4-(β-naphthylamino)-6-carboxyl-1,3,5-triazin.

13,2 g β-Naphthyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 120 ml Methanol gegeben. Die Lösung wird auf 0-5°C gekühlt und mit 7,3 g Äthyloxalat versetzt. Man läßt das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Ausbeute: 9,9 g 2-Amino-4-(β-naphthylamino)-6-carboxyl-1,3,5-triazin. Zersetzung beim Schmelzpunkt von 210-213°C.

Elementaranalyse für  $C_{14}H_{11}O_2N_5$ :

Theorie:	C: 59,78%	H: 3,94%	N: 24,90%
Gefunden:	C: 60,07%	H: 3,94%	N: 24,75%

### Beispiel 31

#### 2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-1,3,5-triazin.

12,3 g o-Mercaptophenyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. Dann werden 3,7 g Äthylformiat hinzugesetzt und die Lösung wird gerührt. Man läßt die Lösung 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen,

309808/1313

2226474

fügt Wasser hinzu und kühlt die Mischung. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 7,2 g 2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 138-140°C.

Beispiel 32

2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin.

23 g o-Mercaptophenyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 2,3 g metallischen Natriums in 75 ml Methanol gegeben. Dann werden 14 g Äthylbenzoat hinzugesetzt und die Mischung wird gerührt. Man läßt die Mischung 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gibt Wasser zu und läßt wieder 24 Stunden stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 13,6 g 2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 168-169°C.

Beispiel 33

2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 20 ml Methanol wird zu einer Suspension von 12,4 g p-Chlorophenyldiguanid-Hydrochlorid in 50 ml Methanol gegeben; das Gemisch wird gerührt. Dann werden 7,6 g Äthyl nikotinat zu der Mischung zugesetzt und die Mischung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Es wird Wasser zugegeben und die so ausgefällten Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 8,3 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 223-224°C.

309808/1313

2226474

Elementaranalyse für  $C_{14}H_{11}N_6Cl$ :

Theorie: C: 56,29% H: 3,71% N: 28,13%

Gefunden: C: 56,18% H: 3,66% N: 28,30%

Beispiel 34

2-Amino-4-(p-nitroanilino)-1,3,5-triazin und 2-Amino-4-(p-amino-anilino)-1,3,5-triazin-Dihydrochlorid.

30 ml Äthylenglycol werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 50 ml Methanol gegeben. Dann werden 12,9 g p-Nitrophenyldiguanid hinzugesetzt und die Lösung wird gut gemischt. Zu der Lösung werden 4,0 g Äthylformiat hinzugefügt und die Mischung wird 48 Stunden stehen gelassen. Dann wird Wasser mit dem doppelten Volumen der Lösung zugesetzt; die Mischung läßt man abkühlen. Die gefällten Kristalle werden abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Ausbeute: 7,9 g 2-Amino-4-(p-nitroanilino)-1,3,5-triazin.

Elementaranalyse für  $C_9H_8O_2N_6$ :

Theorie: C: 46,55% H: 3,47% N: 36,19%

Gefunden: C: 46,86% H: 3,29% N: 36,40%

5,5 g dieses 2-Amino-4-(p-nitroanilino)-1,3,5-triazins werden in 75 ml Methanol suspendiert und am Rückfluß gekocht, während eine Lösung von 20 g Stannochlorid in 23 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zugetropft wird. Mit Fortschreiten der Reaktion wird die Lösung transparent. Wenn die tropfenweise Zugabe der Lösung beendet ist, wird der Rückfluß weitere 1,5 Stunden fortgesetzt, die gleiche Menge konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zugefügt und die Lösung auf  $0-5^{\circ}C$  gekühlt. Die so ausgefällten Kristalle werden abfiltriert und mit kalter konzentrierter Chlorwasserstoff-

309808/1313



2226474

säure gewaschen. Nach weiterem Waschen mit Aceton und Trocknen erhält man 4,2 g 2-Amino-4-(p-aminoanilino)-1,3,5-triazin.

Elementaranalyse für  $C_9H_{12}N_6Cl_2$ :

Theorie: C: 39,29% H: 4,40% N: 30,54%

Gefunden: C: 39,12% H: 4,39% N: 30,30%

#### Beispiel 35

2-Amino-4-(p-nitroanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin und 2-Amino-4-(p-aminoanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin-Dihydrochlorid.

30 ml Äthylenglykol werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 50 ml Methanol gegeben und mit 12,9 g p-Nitrophenyldiguanid-Hydrochlorid versetzt. Zu dieser Lösung werden 11,7 g Äthyl-2-(p-isobutylphenyl)-propionat hinzugefügt und es wird gut gemischt. Man läßt die Lösung 72 Stunden bei Raumtemperatur stehen, gibt Wasser in der doppelten Menge des Lösungsvolumens hinzu und läßt abkühlen. Die so gefällten Kristalle werden abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Ausbeute: 15,0 g 2-Amino-4-(p-nitroanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin. Zersetzung beim Schmelzpunkt von 286-289°C.

Elementaranalyse für  $C_{21}H_{24}O_2N_6$ :

Theorie: C: 64,27% H: 6,16% N: 21,41%

Gefunden: C: 64,31% H: 6,41% N: 21,39%

9,3 g dieses 2-Amino-4-(p-nitroanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazins werden in 100 ml Methanol suspendiert.

Während die Suspension am Rückfluß gekocht wird, tropft man eine Lösung von 20 g Stannochlorid in 23 g konzentrierter Chlorwasserstoffsäure ein. Mit fortschreitender Reaktion wird die Lösung

309808/1313

2226474

transparent. Wenn die tropfenweise Zugabe der Stannochlorid-Lösung beendet ist, wird diese weitere 2 Stunden am Rückfluß gekocht, mit der gleichen Menge wie der Reaktionslösung an konzentrierter Chlorwasserstoffsäure versetzt und die Mischung wird auf 0-5°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit kalter konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 8,1 g 2-Amino-4-(p-aminoanilino)-6-(p-isobutyl-(4-methylbenzyl))-1,3,5-triazin-Dihydrochlorid.

Elementaranalyse für  $C_{21}H_{28}N_6Cl_2$ :

Theorie: C: 57,93% H: 6,48% N: 19,30%

Gefunden: C: 57,75% H: 6,24% N: 19,26%

#### Beispiel 36

#### 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-hydroxyl-1,3,5-triazin.

12,4 g p-Chlorophenyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben; es wird innig gemischt. Zu dieser Lösung werden 9,6 g Äthyl-trichloroacetat hinzugefügt und das Gemisch wird bei mäßigem Rückfluß 7 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit heißem Wasser und Äthanol gewaschen. Ausbeute:

9,7 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-hydroxyl-1,3,5-triazin.

Schmelzpunkt: oberhalb 270°C.

Elementaranalyse für  $C_9H_8ON_5Cl$ :

Theorie: C: 45,49% H: 3,39% N: 29,47%

Gefunden: C: 45,24% H: 3,31% N: 29,33%

309808/1313

Beispiel 372-Amino-4-(n-butylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

50 g n-Butylamin-Hydrochlorid und 38,4 g Dicyandiamid werden gleichmäßig gemischt und dann auf einem Ölbad bei einer Temperatur von  $130 \pm 5^{\circ}\text{C}$  geschmolzen. Das Gemisch wird etwa 4 Stunden bei dieser Temperatur gehalten und dann gekühlt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch in heißem Methanol gelöst und wieder gekühlt; dabei fällt n-Butyldiguanid-Hydrochlorid aus.

9,7 g dieses n-Butyldiguanid-Hydrochlorids werden zu einer Lösung von 1,5 g metallischen Natriums in 50 ml Methanol gegeben. Dann werden 11,0 g Äthyl-p-isobutylphenylacetat hinzugefügt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt das Gemisch 72 Stunden stehen und setzt das doppelte Volumen der Reaktionslösung an Wasser zu. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 13,5 g 2-Amino-4-(n-butylamino)-6-(p-isobutylphenyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt:  $99,5-101^{\circ}\text{C}$ .

Elementaranalyse für  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5$ :

Theorie: C: 68,97% H: 8,68% N: 22,34%

Gefunden: C: 69,17% H: 8,79% N: 22,32%

Beispiel 382-Amino-4-äthylamino-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

6,4 g Äthyldiguanid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 50 ml Methanol gegeben. Dann werden 11,0 g Äthyl-p-isobutylphenylacetat hinzugefügt und das Gemisch wird gerührt. Man läßt es bei Raumtemperatur 72 Stunden stehen, setzt das doppelte Volumen der Reaktionslösung an Wasser zu und läßt weitere

309808/1313

2226474

24 Stunden stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Gemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 10,2 g 2-Amino-4-äthylamino-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 108-111°C.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{23}N_5$ :

Theorie: C: 67,34% H: 8,12% N: 24,54%

Gefunden: C: 67,18% H: 8,18% N: 24,22%

### Beispiel 39

2-Amino-4-(p-diphenylamino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 20 ml Methanol wird zu einer Lösung von 12,6 g p-Diphenyldiguanidin in 50 ml Methanol gegeben. Dann werden 11,7 g Äthyl-2-(p-isobutylphenyl)-propionat zugefügt, das Gemisch wird gerührt und 72 Stunden stehen gelassen. Es werden 200 ml Wasser zu der Reaktionslösung zugesetzt und diese wird abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 17,8 g 2-Amino-4-(p-diphenylamino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 138-139°C.

Elementaranalyse für  $C_{27}H_{29}N_5$ :

Theorie: C: 76,56% H: 6,90% N: 16,53%

Gefunden: C: 76,57% H: 7,13% N: 16,77%

Gibt man Äthanol mit 1 Äquivalent Phosphorsäure zu einer äthanolischen Lösung dieses 2-Amino-4-(p-diphenylanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazins, dann erhält man das Mono-Phosphat. Verwendet man in gleicher Weise 1 Äquivalent Benzoesäure, dann

309808/1313

2226474

erhält man das Mono-Benzoesäure-Additions-Salz.

#### Beispiel 40

#### 2-Amino-4-(2-nitro-4-methylanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin.

Eine Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 20 ml Methanol wird zu einer Lösung von 11,8 g 2-Nitro-4-methyl-phenyldiguanid in 50 ml Methanol gegeben. Dann werden 11,7 g Äthyl-2-(p-isobutyl-phenyl)-propionat hinzugefügt. Nach intensivem Mischen läßt man 72 Stunden stehen. Man gibt 200 ml Wasser zu und läßt die Reaktionslösung abkühlen. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 16,4 g 2-Amino-4-(2-nitro-4-methylanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 203-205°C.

Elementaranalyse für  $C_{22}H_{26}O_2N_6$ :

Theorie: C: 65,01% H: 6,45% N: 20,68%

Gefunden: C: 65,00% H: 6,28% N: 20,72%

#### Beispiel 41

#### 2-Amino-4-(2,5-diäthoxyanilino)-6-isopropyl-1,3,5-triazin.

15,0 g 2,5-Diäthoxyphenyldiguanid-Hydrochlorid werden zu einer Lösung von 1,2 g metallischen Natriums in 70 ml Methanol gegeben. Man fügt 5,8 g Äthylisobutylat zu dieser Lösung hinzu und mischt intensiv. Die Lösung läßt man 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen, setzt Wasser hinzu und läßt weitere 24 Stunden stehen. Die ausgefallenen Kristalle filtriert man ab und kristallisiert aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser um. Ausbeute: 11,8 g 2-Amino-4-(2,5-diäthoxyanilino)-6-isopropyl-1,3,5-triazin.

309808/1313

ORIGINAL INSPECTED

2226474

Schmelzpunkt: 162-163°C.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{23}O_2N_5$ :

Theorie: C: 60,55% H: 7,304 N: 22,07%

Gefunden: C: 60,34% H: 7,38% N: 21,85%

#### Beispiel 42

##### 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-1,3,5-triazin.

35 g p-Chlorophenyldiguanid werden in 125 ml Methanol gelöst und zu dieser Lösung werden 14 ml Äthylformiat zugesetzt. Man überläßt die Mischung etwa 5 Minuten sich selbst; dann beginnen in der Lösung sich weiße Kristalle auszuscheiden. Nach Stehenlassen über Nacht werden die so ausgefallenen Kristalle abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 28,9 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 255-256°C.

#### Beispiel 43

##### 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin.

2 g p-Chlorophenyldiguanid werden in 7,2 ml Methanol gelöst, 0,84 g Äthylacetat werden zugesetzt und die Mischung wird 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Man läßt 24 Stunden stehen und fällt vollständig durch Zugabe von kaltem Wasser. Die ausgefallenen weißen Kristalle werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,5 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 194-195°C.

#### Beispiel 44

##### 2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazin.

120 g Ätznatron werden in 130 ml Wasser gelöst und mit 130 ml

309808/1313

ORIGINAL INSPECTED

2226474

Dioxan versetzt. Dann suspendiert man unter Rühren in der Lösung 60 g p-Fluorophenyldiguanid-Hydrochlorid und läßt bei einer Temperatur zwischen 40 und 50°C allmählich 54 g n-Buttersäureanhydrid eintropfen. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man die Mischung 1,5 Stunden bei der gleichen Temperatur. Bei Zugabe von Wasser fallen weiße Kristalle aus, die abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methanol und Wasser umkristallisiert werden. Ausbeute: 48 g 2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 137-138°C.

Elementaranalyse für  $C_{12}H_{14}N_5F$ :

Theorie: C: 58,29% H: 5,71% N: 28,32% F: 7,68%

Gefunden: C: 58,33% H: 6,05% N: 28,25% F: 7,36%

Gibt man Äthanol mit 1 Äquivalent Chlorwasserstoffsäure zu einer äthanolischen Lösung dieses 2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazins, dann erhält man das Mono-Hydrochlorid.

Elementaranalyse für  $C_{12}H_{15}N_5ClF$ :

Theorie: C: 50,80% H: 5,33% Cl: 12,49%

Gefunden: C: 51,02% H: 5,35% Cl: 12,61%

#### Beispiel 45

#### 2-Amino-4-(α-naphthylamino)-6-isopropyl-1,3,5-triazin.

10 g Ätznatron werden in 15 ml Wasser gelöst und mit 20 ml Dioxan versetzt. Dann suspendiert man in dieser Lösung unter Rühren 4,8 g α-Naphthyldiguanid-Hydrochlorid und läßt allmählich bei einer Temperatur zwischen 45 und 50°C 6,2 g Isobuttersäure eintropfen. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man die Mischung 1,5 Stunden bei der gleichen Temperatur. Bei Zugabe von Wasser fallen Kristalle aus, die abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert werden.

309808/1313

2226474

Ausbeute: 3,2 g 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-isopropyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 188-190°C.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{17}N_5$ :

Theorie: C: 68,79% H: 6,13% N: 25,07%

Gefunden: C: 68,53% H: 5,99% N: 25,22%

Läßt man 1 Äquivalent Methansulfonsäure in eine Dioxan-Lösung dieses 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-isopropyl-1,3,5-triazins unter Kühlung und unter Rühren eintropfen, dann erhält man das Methansulfonat.

... Elementaranalyse für  $C_{17}H_{21}N_5O_3S$ :

Theorie: C: 54,39% H: 5,64% N: 18,65%

Gefunden: C: 54,37% H: 5,85% N: 18,65%

#### Beispiel 46

#### 2-Amino-4-(n-butylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.

20 g Ätznatron werden in 20 ml Wasser gelöst und mit 10 ml Dioxan versetzt. Dann löst man in dieser Lösung unter Rühren 3,6 g n-Butyldiguanid-Hydrochlorid und läßt bei einer Temperatur zwischen 45 und 50°C allmählich eine Lösung von 15,5 g p-Isobutylphenylacetanhydrid eintropfen. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Mischung 1 Stunde bei 50°C gerührt. Bei Zugabe von Wasser fallen Kristalle aus, die abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert werden. Ausbeute: 4,2 g 2-Amino-4-(n-butylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 100- 101°C.

Elementaranalyse für  $C_{18}H_{27}N_5$ :

Theorie: C: 68,97% H: 8,68% N: 22,34%

Gefunden: C: 68,60% H: 9,01% N: 22,56%

309808/1313

ORIGINAL INSPECTED



2226474

Beispiel 47

2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin.

15 g Ätznatron werden in 15 ml Wasser gelöst und mit 10 ml Dioxan versetzt. In dieser Lösung suspendiert man unter Rühren 4,6 g p-Chlorophenyldiguanid-Hydrochlorid und läßt bei einer Temperatur zwischen 50 und 55°C eine Lösung von 9,6 g Benzoesäureanhydrid in 20 ml Dioxan eintropfen. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Mischung 1,5 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Bei Zugabe von Wasser fallen Kristalle aus, die abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methanol und Wasser umkristallisiert werden. Ausbeute: 4,1 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 114-115°C.

Elementaranalyse für  $C_{15}H_{12}N_5Cl$ :

Theorie: C: 60,51% H: 4,06% N: 23,52% Cl: 11,91%

Gefunden: C: 60,78% H: 4,30% N: 23,41% Cl: 12,04%

Tropft man unter Kühlen und unter Rühren 1 Äquivalent Methansulfonsäure in eine Dioxan-Lösung dieses 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-phenyl-1,3,5-triazins, dann erhält man das Methansulfonat.

Elementaranalyse für  $C_{16}H_{16}N_5O_3ClS$ :

Theorie: C: 48,79% H: 4,09% N: 17,78%

Gefunden: C: 48,55% H: 4,10% N: 17,99%

Beispiel 48

2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-6-(n-pentyl)-1,3,5-triazin.

5 g Ätznatron werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 5 ml Dioxan versetzt. In dieser Lösung löst man 2,3 g o-Mercaptophenyldiguanid-Hydrochlorid unter Rühren und läßt bei einer Temperatur

309808/1313

2226474

zwischen 40 und 50°C eine Lösung von 4,5 g n-Caprinsäure in 10 ml Dioxan eintropfen. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man die Mischung 1 Stunde bei der gleichen Temperatur. Bei Zugabe von Wasser fallen Kristalle aus, die abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methanol und Wasser umkristallisiert werden. Ausbeute: 1,2 g 2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-6-(n-pentyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 134-135°C.

#### Beispiel 49

##### 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin.

10 g Ätznatron werden in 10 ml Wasser gelöst und mit 10 ml Dioxan versetzt. In dieser Lösung löst man 4,6 g p-Chlorophenyldiguanid-Hydrochlorid unter Rühren; dann läßt man allmählich bei einer Temperatur zwischen 40 und 50°C 4 ml Acetanhydrid eintropfen. 30 Minuten nach Beendigung des Zutropfens fallen Kristalle bei Zugabe von 70 ml Wasser aus; sie werden abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 3,5 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 195-196°C.

Elementaranalyse für  $C_{10}H_{10}N_5Cl$ :

Theorie: C: 50,96% H: 4,28% N: 29,72%

Gefunden: C: 50,99% H: 4,25% N: 30,01%

#### Beispiel 50

##### 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.

10 g Ätznatron werden in 10 ml Wasser gelöst und mit 10 ml Dioxan versetzt. In dieser Lösung löst man 4,6 g p-Chlorophenyldiguanid-Hydrochlorid und läßt danach allmählich bei einer Temperatur zwischen 50 und 55°C 5,1 ml Propionsäureanhydrid eintropfen. 1 Stunde

304808/1313

2226474

nach Beendigung des Zutropfens fallen bei Zugabe von 70 ml Wasser Kristalle aus, die abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert werden. Ausbeute: 3,7 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 168-169°C.

Elementaranalyse für  $C_{11}H_{12}N_5Cl$ :

Theorie: C: 59,91% H: 4,84% N: 28,05%

Gefunden: C: 59,82% H: 4,80% N: 27,85%

#### Beispiel 51

##### 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5 triazin.

10 g Ätznatron werden in 15 ml Wasser gelöst und mit 15 ml Dioxan versetzt. In dieser Lösung werden unter Rühren 4,6 g p-Chlorphenyldiguanid-Hydrochlorid gelöst und bei einer Temperatur zwischen 45 und 55°C allmählich 6,2 ml n-Buttersäureanhydrid eingetropft. 1 Stunde nach Beendigung des Zutropfens fallen bei Zugabe von 70 ml Wasser Kristalle aus, die man abfiltriert und aus einem Lösungsmittelgemisch von Methanol und Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 4,1 g 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 137-138°C.

#### Beispiel 52

##### 2-Amino-4-(p-bromoanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.

21 g p-Bromoanilin-Hydrochlorid und 8,4 g Dicyandiamid werden in 40 ml Wasser gelöst; die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fällt aus der Lösung p-Bromophenyldiguanid-Hydrochlorid aus, das abfiltriert und mit Wasser gewaschen und getrocknet wird.

5,4 g dieses p-Bromophenyldiguanid-Hydrochlorids werden unter

309808/1313

2226474

Rühren in einer Lösung von 10 g Ätznatron in 10 ml Wasser und 10 ml Dioxan gelöst; in diese Lösung werden bei einer Temperatur zwischen 50 und 55°C allmählich 5,1 ml Propionsäureanhydrid eingetropft. Eine Stunde nach Beendigung des Zutropfens werden die bei Zugabe von 70 ml Wasser ausgefällten Kristalle abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 4,4 g 2-Amino-4-(p-Bromoanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 178-180°C.

Beispiel 53

2-Amino-4-(p-methylanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin.

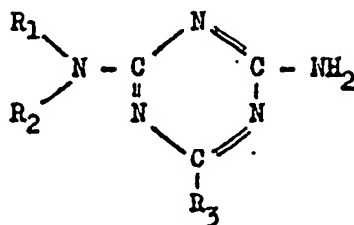
14,4 g p-Toluidin-Hydrochlorid und 8,4 g Dicyandiamid werden in 40 ml Wasser gelöst und die Lösung wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung gekühlt; das dabei ausgefällte p-Methylphenyldiguanid-Hydrochlorid wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

4,2 g dieses p-Methylphenyldiguanid-Hydrochlorids werden unter Rühren in einer Lösung von 10 g Ätznatron in 10 ml Wasser und 10 ml Dioxan gelöst; in diese Lösung werden bei einer Temperatur zwischen 50 und 60°C 4 ml Acetanhydrid eingetropft. 1 Stunde nach Beendigung des Zutropfens werden die bei Zugabe von 70 ml Wasser ausgefällten Kristalle abfiltriert und aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 3,2 g 2-Amin-4-(p-methylanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin. Schmelzpunkt: 170-172°C.

309808/1313

Patentansprüche.

1. Verbindungen der Formel



in welcher bedeuten:

$R_1$  : eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest,

$R_2$  : ein Wasserstoffatom, eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest, der gleich mit oder verschieden von dem in  $R_1$  verwendeten Substituenten ist, oder  $R_1$  und  $R_2$  zusammen einen Heterocyclus mit einem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, bilden können, und

$R_3$  : ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Carboxyl-, eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen substituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest,

und deren Salze.

309808/1313

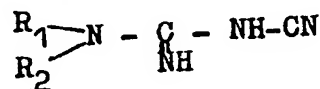
2. Säure-Additions-Salze von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphor-, Perchlor-, Ameisen-, Essig-, Propion-, Oxal-, Bernstein-, Glykol-, Nikotin-, Weinstein-, Malein-, Äpfel-, Milch-, Pamon-, Zitronen-, Ascorbin-, Methansulfon-, Salicyl-, Benzoe- oder Cyclohexansulfamsäure ist.
3. 2-Amino-4-(N-äthylanilino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin.
4. 2-Amino-4-(N-äthylanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin oder sein Mono-Hydrochlorid.
5. 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin oder sein Methansulfonat oder Mono-Sulfonat.
6. 2-Amino-4-morpholino-6-methyl-1,3,5-triazin.
7. 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin oder sein Mono-Hydrochlorid oder Mono-Acetylsalicylsäure-Additions-Salz.
8. 2-Amino-4-(β-naphthylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.
9. 2-Amino-4-(n-butylamino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin.
10. 2-Amino-4-cyclohexylamino-6-(p-tolyl)-1,3,5-triazin.
11. 2-Amino-4-(p-bromoanilino)-6-vinyl-1,3,5-triazin.
12. 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-1,3,5-triazin oder sein Mono-Hydrochlorid.
13. 2-Amino-4-(α-naphthylamino)-1,3,5-triazin oder sein Mono-Hydrochlorid.
14. 2-Amino-4-(x-naphthylamino)-6-methyl-1,3,5-triazin oder sein Mono-Hydrochlorid.
15. 2-Amino-4-(x-naphthylamino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.
16. 2-Amino-4-(β-naphthylamino)-6-phenyl-1,3,5-triazin oder sein Mono-Hydrochlorid oder Mono-Acetylsalicylsäure-Additions-Salz.

17. 2-Amino-4-(m-trifluoromethylanilino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.
18. 2-Amino-4-(m-trifluoromethylanilino)-6-(4-pyridyl)-1,3,5-triazin.
19. 2-Amino-4-(5-isochinolylamino)-1,3,5-triazin.
20. 2-Amino-4-(5-chloro-8-isochinolylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.
21. 2-Amino-4-anilino-6-(p-tolyl)-1,3,5-triazin.
22. 2-Amino-4-(p-toluidino)-6-(4-pyridyl)-1,3,5-triazin.
23. 2-Amino-4-(o-toluidino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin.
24. 2-Amino-4-(m-toluidino)-6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin.
25. 2-Amino-4-cyclohexylamino-6-äthyl-1,3,5-triazin.
26. 2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.
27. 2-Amino-4-(p-iodoanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin.
28. 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-carboxyl-1,3,5-triazin.
29. 2-Amino-4-( $\beta$ -naphthylamino)-6-carboxyl-1,3,5-triazin.
30. 2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-1,3,5-triazin.
31. 2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-6-phenyl-1,3,5-triazin.
32. 2-Amino-4-(p-chloroanilino) -6-(3-pyridyl)-1,3,5-triazin.
33. 2-Amino-4-(p-nitroanilino)-1,3,5-triazin.
34. 2-Amino-4-(p-aminoanilino)-1,3,5-triazin-Dihydrochlorid.
35. 2-Amino-4-(p-nitroanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin.
36. 2-Amino-4-(p-aminoanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin-Hydrochlorid.
37. 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-hydroxyl-1,3,5-triazin.

309808/1313

38. 2-Amino-4-(n-butylamino)-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.
39. 2-Amino-4-äthylamino-6-(p-isobutylbenzyl)-1,3,5-triazin.
40. 2-Amino-4-(p-diphenylamino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin oder sein Mono-Phosphat oder Mono-Benzoesäure-Additions-Salz.
41. 2-Amino-4-(2-nitro-4-methylanilino)-6-(p-isobutyl- $\alpha$ -methylbenzyl)-1,3,5-triazin.
42. 2-Amino-4-(2,5-diäthoxyanilino)-6-isopropyl-1,3,5-triazin.
43. 2-Amino-4-(p-fluoroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazin oder sein Mono-Hydrochlorid.
44. 2-Amino-4-( $\alpha$ -naphthylamino)-6-isopropyl-1,3,5-triazin oder sein Methansulfonat.
45. 2-Amino-4-(o-mercaptoanilino)-6-(n-pentyl)-1,3,5-triazin.
46. 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.
47. 2-Amino-4-(p-chloroanilino)-6-(n-propyl)-1,3,5-triazin.
48. 2-Amino-4-(p-bromoanilino)-6-äthyl-1,3,5-triazin.
49. 2-Amino-4-(p-methylanilino)-6-methyl-1,3,5-triazin.

50. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein substituiertes Dicyandiamid der Formel



worin  $R_1$  und  $R_2$  die oben definierte Bedeutung besitzen, mit einem Nitril der Formel



in welcher  $R_4$  eine substituierte oder nichtsubstituierte Alkyl-, Aryl-, Alkenyl-, Aralkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder einen sub-

309808/1313



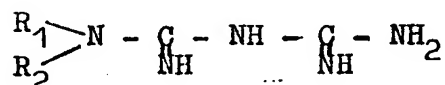
stituierten oder nichtsubstituierten heterocyclischen Rest darstellt, in Gegenwart einer basischen Verbindung umgesetzt.

51. Verfahren nach Anspruch 51, dadurch gekennzeichnet, daß als Dicyandiamid N-Methyldicyandiamid, N-(n-Butyl)-dicyandiamid, N-Isobutyldicyandiamid, N-(n-Dodecyl)-dicyandiamid, N-Vinyldicyandiamid, N-(n-Pentenyl)-dicyandiamid, N-Cyclohexyl-dicyandiamid, N-Cycloheptyl-dicyandiamid, N-(p-Bromophenyl)-dicyandiamid, N-(p-Fluorophenyl)-dicyandiamid, N-( $\alpha$ -Naphthyl)-dicyandiamid, N-( $\beta$ -Naphthyl)-dicyandiamid, N-(o-Methylbenzyl)-dicyandiamid, N-(p-Chlorphenyl)-dicyandiamid, N-Phenäthyl-dicyandiamid, N-(4-Pyridyl)-dicyandiamid, N-(5-Isochinolyl)-dicyandiamid, N-Äthyl-N-n-butyl-dicyandiamid, N-Äthyl-N-phenyl-dicyandiamid, N-Äthyl-N-(p-chlorophenyl)-dicyandiamid, N,N-Dimethyl-dicyandiamid, N,N-Diallyldicyandiamid, N-(2,5-Dichlorophenyl)-dicyandiamid, N-Methyl-N-(m-trifluoromethylphenyl)-dicyandiamid, N-(2,5-Diäthoxyphenyl)-dicyandiamid, N,N-Pentamethylen-dicyandiamid und N,N-(3-Oxapentamethylen)-dicyandiamid verwendet werden.

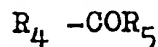
52. Verfahren nach Anspruch 50 bis 51, dadurch gekennzeichnet, daß als Nitril Acetonitril, Propionitril, n-Butyronitril, Isobutyronitril, Acrylnitril, Allylcyanid, Benzonitril, p-Methylbenzonitril, p-Chlorobenzonitril, m-Nitrobenzonitril,  $\alpha$ -Naphthylcyanid, Benzylcyanid, p-Isobutylbenzylcyanid, p-Isobutyl- $\alpha$ -methylbenzylcyanid, 3-Cyanopyridin oder 4-Cyanopyridin verwendet werden.

309808/1313

53. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein substituiertes Diguanid der Formel



in welcher  $R_1$  und  $R_2$  die oben definierte Bedeutung besitzen, oder ein Salz davon mit einem Carbonyl-Derivat der Formel



worin  $R_4$  die erwähnte Bedeutung hat und  $R_5$  ein Halogenatom, eine Amino-, Hydroxyl-, niedere Alkoxy-Gruppe mit einer Kette von 1 bis 4 C-Atomen oder  $-OCOR_4$ -Gruppe (worin  $R_4$  die gegebene Bedeutung besitzt) darstellt, mit der Einschränkung, daß  $R_4$  ein Wasserstoffatom enthalten kann, wenn  $R_5$  die Amino-, Hydroxyl- oder die niedere Alkoxy-Gruppe ist, und eine Alkoxy-carbonyl-Gruppe aufweisen kann, wenn  $R_5$  die niedere Alkoxy-Gruppe ist, in Gegenwart der basischen Verbindung umgesetzt.

54. Verfahren nach Anspruch 50 oder 53, dadurch gekennzeichnet, daß als basische Verbindung Alkalicarbonat, Alkalihydroxyde, Metallalkoholate, Alkaliamide, tertiäre Amine oder quaternäre Ammonium-Salze verwendet werden.

55. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß als basische Verbindung ein Natriumalkoholat verwendet wird, wenn das Carbonyl-Derivat ein Carbonsäureester ist.

56. Verfahren nach Anspruch 55, dadurch gekennzeichnet, daß als Natriumalkoholat Natriummethoxyd verwendet wird.

309808/1313

57. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß als substituiertes Diguanid Phenyldiguanid, p-Tolyldiguanid, o-Tolyldiguanid, m-Tolyldiguanid, 2,4-Xylyldiguanid, p-Äthylphenyldiguanid, p-Chlorophenyldiguanid, p-Fluorophenyldiguanid, p-Bromophenyldiguanid, p-Jodophenyldiguanid, 2,5-Dichlorophenyl-diguanid, o-Sulfhydrylphenyldiguanid, m-Trifluoromethylphenyldiguanid, 2,5-Diäthoxyphenyldiguanid, 2,5-Dimethoxyphenyldiguanid, α-Naphthyl-diguanid, β-Naphthyl-diguanid, p-Nitrophenyldiguanid, Benzyldiguanid, Phenäthyl-diguanid, p-Isopropylbenzyldiguanid, Methyl-diguanid, Äthyl-diguanid, n-Butyldiguanid, n-Hexyldiguanid, n-Dodecyl-diguanid, n-Octadecyldiguanid, Cyclohexyldiguanid, Cyclopentyl-diguanid, 5-Isochinolyldiguanid, 5-Chloro-8-isochinolyldiguanid, 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-isochinolyldiguanid, Vinyldiguanid, n-Pentanyldiguanid, Äthyl-n-butyldiguanid, Äthylphenyldiguanid, Dimethyldiguanid, N,N-Pentamethylendiguanid oder N,N-(3-Oxapentamethylendiguanid verwendet wird.
58. Verfahren nach Anspruch 53 oder 57, dadurch gekennzeichnet, daß das substituierte Diguanid durch Umsetzung eines Dicyandiamids mit einem primären oder sekundären Amin gebildet wird.
59. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß als Carbonyl-Derivat Ameisensäure, Äthylformiat- Äthylacetat, Äthylpropionat, Äthyl-n-butyrat, Äthylisobutyrat, Methylbenzoat, Äthyltoluylat, Äthylchloroacetat, Äthylbromoacetat, Äthyl-p-isobutylphenylacetat, Äthyl-2-(p-isobutylphenyl)-propionat, Äthyloxalat, Äthyltrichloroacetat, Äthylnikotinat, Äthylisonikotinat, Methylcyclohexancarbonat, Äthylcyclohexylacetat, Äthylpropenoat, Acet-

309808/1313

anhydrid, Propionsäureanhydrid, n-Buttersäureanhydrid, Isobuttersäureanhydrid, n-Capronsäureanhydrid, Benzoesäureanhydrid oder p-Isobutylphenylacetanhydrid.

60. Verfahren nach einem der Ansprüche 50 bis 59, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart von Kohlenwasserstoffen, Äthern, Ketonen, Alkoholen und/oder den anderen organischen Lösungsmitteln durchgeführt wird.

309808/1313